

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING  
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and  
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BEHNISCH, Werner  
Reinhard-Skuhra-Weise & Partner GbR  
Postfach 41 01 51  
80750 München  
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 30 January 2002 (30.01.02)	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
Applicant's or agent's file reference P12389 Dr.B/La	
International application No. PCT/EP00/06698	International filing date (day/month/year) 13 July 2000 (13.07.00)

1. The following indications appeared on record concerning:		
<input checked="" type="checkbox"/> the applicant	<input type="checkbox"/> the inventor	<input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
<input checked="" type="checkbox"/> the person	<input checked="" type="checkbox"/> the name	<input checked="" type="checkbox"/> the address <input checked="" type="checkbox"/> the nationality <input checked="" type="checkbox"/> the residence
Name and Address SCIL PROTEINS GMBH Heinrich-Damerow-Strasse 1 06120 Halle Germany  (New applicant for all designated States except the United States of America)	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary: <b>Please note that the status of FIEDLER, Ulrike and RUDOLF, Rainer has changed from applicants/inventors for all designated States to applicants/inventors for US only.</b>		
4. A copy of this notification has been sent to:		
<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned	
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned	
<input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer  Kari HUYNH-KHUONG
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
 US Department of Commerce  
 United States Patent and Trademark  
 Office, PCT  
 2011 South Clark Place Room  
 CP2/5C24  
 Arlington, VA 22202  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
 in its capacity as elected Office

<b>Date of mailing</b> (day/month/year) 15 March 2001 (15.03.01)	
<b>International application No.</b> PCT/EP00/06698	<b>Applicant's or agent's file reference</b> P12389 Dr.B/La
<b>International filing date</b> (day/month/year) 13 July 2000 (13.07.00)	<b>Priority date</b> (day/month/year) 13 July 1999 (13.07.99)
<b>Applicant</b> FIEDLER, Ulrike et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
 15 January 2001 (15.01.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:  
 \_\_\_\_\_

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Peggy Steunenberg Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference <b>P12389 Dr. B/La</b>	<b>FOR FURTHER ACTION</b> see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. <b>PCT/EP 00/ 06698</b>	International filing date (day/month/year) <b>13/07/2000</b>	(Earliest) Priority Date (day/month/year) <b>13/07/1999</b>
Applicant <b>FIEDLER, Ulrike</b>		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

## 1. Basis of the report

- a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing :

☒ contained in the international application in written form.

☒ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box I).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box II).

4. With regard to the **title**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210**
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

## Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl die Anspruch 21 (insofern es sich um in vivo Verfahren handelt) sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, oder auf ein Diagnostizierverfahren, das am menschlichen/tierischen Körper vorgenommen wird, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C12N15/12 15/10 C07K14/47 C12N5/1 C12P21/02  
 //G01N33/68,A61K38/17

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C12N C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BIOSIS, MEDLINE, EP0-Internal, EMBASE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 16873 A (SCHMIDT FRANK ;SKERRA ARNE (DE); BESTE GERALD (DE); STIBORA THOMAS) 8. April 1999 (1999-04-08) Seite 6, Zeile 27 -Seite 25, Zeile 12 Beispiele	1-3,10, 13, 16-24,26
Y	Ansprüche	7-9,12, 21-24
Y	--- SLINGSBY CHRISTINE ET AL: "Structure of the crystallins." EYE (LONDON), Bd. 13, Nr. 3B, Juni 1999 (1999-06), Seiten 395-402, XP000971615 ISSN: 0950-222X das ganze Dokument --- -/--	7-9,12

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. Dezember 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

02.02.01

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

ANDRES S.M.

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGEHÖRIGEN UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Seite	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 98 54312 A (BABRAHAM INST ;HE MINGYUE (GB); TAUSSIG MICHAEL JOHN (GB)) 3. Dezember 1998 (1998-12-03) Seite 6 -Seite 9 Seite 24; Beispiel 12 ---	21-24
X	WO 97 16556 A (GODAVARTI RANGANATHAN ;MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY (US); VENKATA) 9. Mai 1997 (1997-05-09)  Seite 3, Zeile 9 -Seite 5, Zeile 17 Seite 11, Zeile 9 -Seite 12 Seite 18, Zeile 6 -Seite 27 Ansprüche ---	1,10,11, 13, 18-22, 24-26
X	FR 2 761 688 A (TRANSGENE SA) 9. Oktober 1998 (1998-10-09)  Seite 5, Zeile 22 -Seite 10, Zeile 17 Beispiele 3,4 ---	1,3-6, 10,11, 16, 18-22, 24,26
A	SAVIRANTA P ET AL: "ENGINEERING THE STEROID-SPECIFICITY OF AN ANTI-17BETA-ESTRADIOL FAB BY RANDOM MUTAGENESIS AND COMPETITIVE PHAGE PLANNING" PROTEIN ENGINEERING, Bd. 11, Februar 1998 (1998-02), Seiten 143-152, XP000941075 ISSN: 0269-2139 das ganze Dokument ---	14,15
A	EXLEY D ET AL: "THE SPECIFICITY OF ANTI SERA RAISED BY ESTRADIOL 17-BETA 3 HEMI SUCCINYL BOVINE SERUM ALBUMIN" STEROIDS, Bd. 27, Nr. 6, 1976, Seiten 813-820, XP000971271 ISSN: 0039-128X das ganze Dokument ---	14,15
A	JAENICKE R. ET AL.: "Stability and folding of domain proteins." PROG BIOPHYS MOL BIOL 1999;71(2):155-241, XP000971628 Seite 181 -Seite 197, Absatz 7.1. ---	

-/--

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>JENKINS JOHN ET AL: "Structure and evolution of parallel beta-helix proteins."</p> <p>JOURNAL OF STRUCTURAL BIOLOGY, Bd. 122, Nr. 1-2, 1998, Seiten 236-246, XP002156143 ISSN: 1047-8477 in der Anmeldung erwähnt</p> <p>---</p>	
A	<p>NORD ET AL: "Binding proteins selected from combinatorial libraries af an alpha-helical bacterial receptor domain"</p> <p>NATURE BIOTECHNOLOGY, Bd. 15, Nr. 8, August 1997 (1997-08), Seiten 772-777, XP002149252 ISSN: 1087-0156 in der Anmeldung erwähnt</p> <p>---</p>	
A	<p>PALME STEFAN ET AL: "Mutational analysis of hydrophobic domain interactions in gamma-B-crystallin from bovine eye lens."</p> <p>PROTEIN SCIENCE, Bd. 6, Nr. 7, 1997, Seiten 1529-1536, XP002156144 ISSN: 0961-8368</p> <p>-----</p>	



## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/06698

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9916873	A	08-04-1999	DE	19742706 A	15-04-1999
			AU	1143799 A	23-04-1999
			EP	1017814 A	12-07-2000
-----					
WO 9854312	A	03-12-1998	AU	725957 B	26-10-2000
			AU	7666698 A	30-12-1998
			EP	0985032 A	15-03-2000
-----					
WO 9716556	A	09-05-1997	CA	2235223 A	09-05-1997
-----					
FR 2761688	A	09-10-1998	AU	7054798 A	22-10-1998
			EP	0991763 A	12-04-2000
			FR	2761689 A	09-10-1998
			WO	9844121 A	08-10-1998
-----					

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

REC'D 27 NOV 2001

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P12389 Dr.B/La	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/06698	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 13/07/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 13/07/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07K14/00		
Anmelder FIEDLER, Ulrike et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
  
☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 5 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  15/01/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  22.11.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Strobel, A  Tel. Nr. +49 89 2399 7362 

**I. Grundlag des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-33                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

2                              ursprüngliche Fassung

1,3-25                      eingegangen am                      14/09/2001    mit Schreiben vom    13/09/2001

**Zeichnungen, Blätter:**

1/8-8/8                      ursprüngliche Fassung

**Sequenzprotokoll in der Beschreibung, Seiten:**

1-7, in der ursprünglich eingereichten Fassung.

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☒ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☒ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den

Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,            Seiten:  
☐ Ansprüche,            Nr.:  
☐ Zeichnungen,            Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

**1. Feststellung**

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-6, 10, 11, 13, 16,
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-25: Nein
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-25
	Nein: Ansprüche	

**2. Unterlagen und Erklärungen  
siehe Beiblatt**

**VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:  
**siehe Beiblatt**

**Zu Punkt I**

**Grundlage des Bescheides**

Die beanspruchte Priorität wurde nicht geprüft, weil im internationalen Recherchenbericht kein nach dem Prioritätstag veröffentlichtes Dokument angeführt ist.

**Zu Punkt V**

**Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

Es wird auf folgende Dokumente verwiesen:

D1: WO 97 16556 A

D2: FR-A-2 761 688

D3: SAVIRANTA P ET AL: 'ENGINEERING THE STEROID-SPECIFICITY OF AN ANTI-17BETA-ESTRADIOL FAB BY RANDOM MUTAGENESIS AND COMPETITIVE PHAGE PLANNING' PROTEIN ENGINEERING, Bd. 11, Februar 1998 (1998-02), Seiten 143-152

**1. Änderungen**

Die Änderung von "Certine" in "Serpine" in Anspruch 2 ist unzulässig, da in der Beschreibung keine Serpine erwähnt sind. Vielmehr werden auf Seite 7 erster Absatz "Certine" als Beispiel für Proteine mit beta-Faltblattstruktur aufgeführt. Auch wenn "Certine" eine nicht existierende Proteinfamilie bezeichnet und somit ein Fehler vorliegt, ist es doch nicht eindeutig offensichtlich, wodurch dieser Fehler ersetzt werden könnte. Dadurch wird Regel 91.1(b) PCT nicht erfüllt. Die übrigen Änderungen erfüllen die Anforderungen von Artikel 34(2)(b) PCT.

**2. Vorbemerkung zur Relevanz des technischen Merkmals "...neue.." spezifische Bindungseigenschaften / katal. Aktivität/ Fluoreszenzeigenschaften**

Besagte Formulierung drückt aus, daß die durch sie charakterisierten Eigenschaften vor Einführung der beanspruchten Mutationen nicht im beanspruchten Protein vorhanden waren. Anspruch 1 ist es jedoch nicht zu entnehmen, daß das beanspruchte Protein vor Einführung der Mutation gar keine Eigenschaft bezüglich Bindung, Katalyse oder Fluoreszenz aufwies. Somit fallen

durchaus Proteine unter den Umfang von Anspruch 1, die vor Einführung der Mutationen sehr wohl bestimmte Eigenschaften gezeigt hatten. Wenn denn wirklich das wesentliche Merkmal der beanspruchten Erfindung darin liegt, daß nur solchen Proteinen, die keinerlei Bindungseigenschaften besaßen, bestimmte Eigenschaften durch gezielte Mutationen verliehen wurden, müssen derartige limitierende und/oder wesentliche technische Merkmale in die Ansprüche aufgenommen werden, was hier nicht geschehen ist.

**3. Neuheit der Ansprüche 1-6, 10, 11, 13, und 16**

D2 offenbart Aminosäuresubstitutionen adenoviraler Fiberproteine. Tabelle 1 auf Seite 6 definiert die beta-Stränge und Loops im Fiberprotein von Ad5. Auf Seite 7, Zeilen 1-3 definiert D2, daß die möglichen Substitutionen vom CD Loop bis zum beta-Strang I lokalisiert sein können. Dieser Bereich umfaßt die sogenannte R-Faltblattregion, die mit dem zellulären Rezeptor wechselwirken und somit zwangsläufig oberflächenexponiert sind.

D2 zerstört damit die Neuheit der Ansprüche 1-4, 10, 11 und 16.

**4. Erfinderische Tätigkeit der Ansprüche 7-9, 12, 14, 15 und 17-25**

Die Merkmale der besagten Ansprüche sind entweder trivial, gewöhnlich für das Fachgebiet oder liegen innerhalb der Kompetenz eines Fachmanns, der den im Recherchenbericht und unter angeführten Stand der Technik zu verbessern sucht. Zusätzlich ist wegen mangelnder Klarheit und fehlender Offenbarung keine zu lösende technische Aufgabe erkennbar. Deshalb enthalten besagte Ansprüche keine erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT).

Anspruch 12 bezieht sich auf ein mutagenisiertes Gamma-II-Kristallin. Die Anmelder zeigen, daß die Gamma-II-Kristallin-Mutante 12A das Konjugat BSA-Estradiol-17-Hemisuccinat bindet. D3 als relevanter Stand der Technik wendet ein der Anmeldung analoges Verfahren an, um durch zufällige Mutagenese die Steroidspezifität von Fab Fragmenten zu verändern. D3 lehrt jedoch nicht, daß Gamma-II-Kristalline ebenfalls durch Mutagenese Steroide binden können. Bei Beschränkung des Anspruchs 12 auf die tatsächlich Estradiol-17-Hemisuccinat bindende Mutante 12A könnte erfinderische Tätigkeit anerkannt werden.

**Zu Punkt VIII**

**Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

**1. Ansprüche 1-25 genügen nicht den Erfordernissen von Artikel 6 PCT**

In besagte Ansprüchen wird der Anspruchsgegenstand durch das zu erreichende Ergebnis definiert (Anspruch 1: "...derart mutagenisiert, daß das Protein neue spezifisch Antigenbindungseigenschaften oder neue Fluoreszenzeigenschaften aufweist). Insofern stellen besagte Ansprüche nichts anderes dar als die Wiedergabe einer zugrunde liegenden technischen Aufgabe.

**2. Ansprüche 1-25 beziehen sich als Produkt- oder Verfahrensansprüche direkt oder indirekt auf Proteine mit neuen spezifischen Antigenbindungseigenschaften oder Fluoreszenzeigenschaften. Diese Parameter sind völlig unklar. Auch aus diesem Grund widersprechen alle Ansprüche Artikel 6 PCT.**

**3. Ansprüche 1-11, 13, 14 und 16-25 genügen nicht Artikel 5 PCT**

Besagte Ansprüche beziehen sich auf Mutagenese oberflächenexponierter Aminosäuren. Der Fachmann ist nicht in der Lage, für jedes beliebige Protein oder Proteine wie in Ansprüchen 2 und 7-9 definiert ohne aufwendige experimentelle Untersuchungen festzustellen, welche Aminosäuren oberflächenexponiert sind. Auf Seite 8, erster Absatz der Beschreibung weisen die Anmelder selbst darauf hin, daß die Kristallstruktur erforderlich ist zur sicheren Bestimmung oberflächenexponierter Aminosäuren. Andere computergestützte Methoden sind unzuverlässig ("...so kann mittels Computeranalysen versucht werden...", "...Aussagen über möglicherweise oberflächenexponierte Aminosäuren gewinnen."). Die Ansprüche 1-25 jedoch sind nicht auf Gegenstände oder Verfahren limitiert, die die Kenntnis einer Röntgenstruktur voraussetzen. Die Ansprüche enthalten nicht die Kenntnis einer Kristallstruktur als technisches Merkmal. Dies widerspricht Artikel 5 PCT, wonach die Anmeldung die Erfindung über den gesamten beanspruchten Bereich so offenbaren muß, daß der Fachmann sie ausführen kann.

P12389

---

## DESIGN VON BETA-FALTBLATT-PROTEINEN MIT SPEZIFISCHEN BINDUNGSEIGENSCHAFTEN

---

### PATENTANSPRÜCHE

1. Protein mit Beta-Faltblatt-Struktur,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
oberflächenexponierte Aminosäuren in mindestens zwei oberflächenexponierten  $\beta$ -Strängen mindestens eines oberflächenexponierten Beta-Faltblatts gezielt derart ~~mutagenisiert~~ <sup>substituiert, deletiert oder inseriert</sup> sind, daß das Protein neue ~~oder veränderte~~ <sup>Antigen-</sup> spezifische Bindungseigenschaften oder eine neue ~~oder veränderte~~ katalytische Aktivität oder neue ~~oder veränderte~~ Fluoreszenzeigenschaften aufweist.
2. Protein nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, daß  
es zur Gruppe der Kristalline, Spheruline, <sup>Serpine</sup> Hitzestreßproteine, Kälteschockproteine,  $\beta$ -Helix-Proteine, Lipocaline, ~~Gertine~~, Fibronectine oder Transkriptionsfaktoren gehört oder GFP, NGF, Tendamistat oder Lysozym ist.
3. Protein nach Anspruch 1 oder 2,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß drei oberflächenexponierte <sup>n</sup> Beta-Stränge <sup>n</sup> ~~mutagenisiert~~ sind.  
oberflächenexponierte Aminosäuren in substituiert, deletiert oder inseriert



<sup>35</sup>  
 1. Oberflächenexponierte Aminosäuren in  
 2. Substituenten, Deletion oder Insertion

4. Protein nach Anspruch 1 oder 2,

dadurch gekennzeichnet,

daß vier oder mehr oberflächenexponierte Beta-Stränge ~~mutagenisiert~~ sind.

5. Protein nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

daß mindestens zwei Beta-Stränge in mindestens zwei Beta-Faltblättern

~~mutagenisiert~~ sind.

6. Protein nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

daß drei Beta-Stränge in zwei antiparallelen Beta-Faltblättern ~~mutagenisiert~~ sind.

7. Protein nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

daß es ein Kristallin aus Wirbeltieren, bevorzugt Nagern, Vögeln oder Fischen, ist.

8. Protein nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

daß es ein Alpha-, Beta- oder Gamma-Kristallin ist.

9. Protein nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

daß es ein Gamma-II-Kristallin-Protein ist.

10. Protein nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

daß das Protein in einem Lösungsmittel und/oder einem Bindungspartner zugänglichen Bereich des Beta-Faltblatts ~~mutagenisiert~~ ist.

11. Protein nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß <sup>1</sup>es in einer  $\beta$ -Faltblattstruktur einer Domäne oder einer Untereinheit des  
Proteins <sup>2</sup>~~mutagenisiert~~ <sup>2</sup>~~ist~~ sind.
12. Protein nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet, Substitution, Deletion oder Insertion  
daß es ein Gamma-II-Kristallin ist, das durch ~~Mutagenese~~ einer oder mehrerer  
der Aminosäuren Lys 2, Thr 4, Tyr 6, Cys 15, Glu 17, Ser 19, Arg 36 und Asp  
38 im Gamma-II-Kristallin erhalten wurde.
13. Protein nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß <sup>1</sup>das Protein <sup>2</sup>im Beta-Faltblatt so <sup>2</sup>~~mutagenisiert~~ wurde, daß es  
antikörperähnliche Bindungseigenschaften oder eine enzymatische  
(katalytische) Aktivität aufweist.
14. Protein nach Anspruch 12 oder 13,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß es Bindungsspezifität für Estradiol oder dessen Konjugat BSA- $\beta$ -Estradiol-  
17-Hemisuccinat aufweist.
15. Protein nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß es Bindungsspezifität für Estradiol oder dessen Konjugat BSA- $\beta$ -Estradiol-  
17-Hemisuccinat aufweist mit <sup>der</sup> ~~der nachfolgenden~~ Aminosäuresequenz ~~(Vgl.~~  
~~Abbildungen 8 und 10)~~ SEQ ID NO. 19 oder SEQ ID NO. 21.

16. Protein nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es mit anderen Proteinen oder Nicht-Protein-Substanzen kombiniert ist.
17. Protein nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es eine verbesserte Bindungseigenschaft und/oder verbesserte katalytische Aktivität und/oder verbesserte Fluoreszenzeigenschaft aufweist.
- ~~17.~~ 18. DNA, die für ein Protein nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche kodiert.
- ~~18.~~ 19. RNA, die von der DNA nach Anspruch ~~18~~<sup>17</sup> abgeleitet ist.
- ~~19.~~ 20. Prokaryotische oder eukaryotische Vektoren oder Zellen, enthaltend eine DNA oder RNA nach Anspruch ~~18~~<sup>17</sup> oder ~~19~~<sup>18</sup> oder Teile hiervon, die für funktionelle Bereiche des Proteins kodieren.
- ~~20.~~ 21. Verfahren zur Herstellung eines Proteins nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche mit den nachfolgenden Schritten:
- Mutagenese der für ein Protein mit Beta-Faltblatt-Struktur kodierenden DNA, in solchen Bereichen, die für mindestens zwei oberflächenexponierte Beta-Stränge eines oberflächenexponierten Beta-Faltblatts kodieren;
  - Expression der in Schritt (a) erhaltenen Mutanten in einem geeigneten Expressionssystem; und
  - Selektion und Isolierung von Mutanten mit den gewünschten Bindungseigenschaften und/oder der gewünschten katalytischen Aktivität; wahlweise

d. Expression sowie Aufreinigung der im Beta-Faltblatt mutierten Proteine.

21. 22. Verfahren nach Anspruch 21, 20,  
dadurch gekennzeichnet, *Substitution, Deletion oder Insertion*  
daß die Mutagenese eine ~~Mutagenese~~ spezifischer Aminosäurepositionen  
(Ortspezifische Mutagenese) oder nichtspezifischer Aminosäurepositionen  
(Randommutagenese) im Beta-Faltblatt umfaßt.
22. 23. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß die Mutanten im Schritt b) in pro- oder eukaryontischen Zellen, im  
zellfreien System als Komplex mit Ribosomen oder auf der Oberfläche von  
pflanzlichen oder tierischen Zellen, Hefezellen oder Phagen, Viren oder  
Bakterien exprimiert werden.
23. 24. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß zur Selektion von Mutanten mit den gewünschten Bindungseigenschaften  
diese mit dem Bindungspartner in Kontakt gebracht und solche Mutanten  
isoliert werden, die die gewünschte Bindungsaffinität aufweisen.
24. 25. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß zur Selektion von Mutanten mit den gewünschten katalytischen  
Eigenschaften diese mit ihrem Substrat in Kontakt gebracht und solche  
Mutanten isoliert werden, die die gewünschte katalytische Aktivität aufweisen.
25. 26. Verwendung eines Proteins nach einem oder mehreren der vorhergehenden  
Ansprüche in der Diagnostik und Therapie, in der Kosmetik, der Bioseparation  
und Biosensorik und der Schadstoffverringierung.

# PATENT COOPERATION TREATY

From the  
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

# PCT

To:

BEHNISCH, Werner  
Reinhard-Skuhra-Weise & Partner GbR  
Postfach 41 01 51  
80750 München  
ALLEMAGNE

**E i n g e g a n g e n**  
Reinhard • Skuhra • Weise

12. Feb. 2001

Frist

Erl.

## NOTIFICATION OF RECEIPT OF DEMAND BY COMPETENT INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

(PCT Rules 59.3(e) and 61.1(b), first sentence  
and Administrative Instructions, Section 601(a))

Date of mailing  
(day/month/year)

08.02.01

Applicant's or agent's file reference

P12389 Dr. B/La

### IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP 00/06698

International filing date (day/month/year)

13/07/2000

Priority date (day/month/year)

13/07/1999

Applicant

FIEDLER, Ulrike et al.

1. The applicant is hereby **notified** that this International Preliminary Examining Authority considers the following date as the date of receipt of the demand for international preliminary examination of the international application:

15/01/2001

2. This date of receipt is:

- ☒ the actual date of receipt of the demand by this Authority (Rule 61.1(b)).
- ☐ the actual date of receipt of the demand on behalf of this Authority (Rule 59.3(e)).
- ☐ the date on which this Authority has, in response to the invitation to correct defects in the demand (Form PCT/IPEA/404), received the required corrections.

3. ☐ **ATTENTION:** That date of receipt is **AFTER** the expiration of 19 months from the priority date. Consequently, the election(s) made in the demand does (do) not have the effect of postponing the entry into the national phase until 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)). Therefore, the acts for entry into the national phase must be performed within 20 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 22). For details, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.

- ☐ (If applicable) This notification confirms the information given by telephone, facsimile transmission or in person on:

4. Only where paragraph 3 applies, a copy of this notification has been sent to the International Bureau.

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office  
D-80298 Munich  
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d  
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

VELEZ M

Tel. (+49-89) 2399-2615



Der Antrag ist bei der zuständigen mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde oder bei zwei oder mehr Behörden zuständig sind, bei der vom Anmelder gewählten Behörde einzureichen. Der Anmelder kann den Namen oder den Zweibuchstaben der Behörde auf der nachstehenden Zeile angeben.

IPEA/

PCT

# ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

nach Artikel 31 des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens:  
Der (die) Unterzeichnete(n) beantragt (beantragen), daß für die nachstehend bezeichnete internationale Anmeldung die internationale vorläufige Prüfung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens durchgeführt wird und benennt hiermit als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten (soweit nichts anderes angegeben).

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

Bezeichnung der IPEA	IPEA /EP	Eingangsdatum des ANTRAGS	15-01-2001
----------------------	----------	---------------------------	------------

<b>Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG</b>		Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts P12389 Dr.B/La
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/06698	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 13 Juli 2000 (13.07.00)	(Frühester) Prioritätstag (Tag/Monat/Jahr) 13 Juli 1999 (13.07.99)
Bezeichnung der Erfindung Design von Beta-Faltblatt-Proteinen mit spezifischen Bindungseigenschaften		

## Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) Fiedler, Ulrike Loschwitzer Straße 29a D-01309 Dresden DE D-01217 Dresden	Telefonnr.: Telefaxnr.: Fernschreibnr.:
---	---

Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
---------------------------------	--------------------------------

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) Rudolph, Rainer Dr. Hans-Litten-Straße 28 D-06120 Halle DE
--

Zur Kasse

Staatsangehörigkeit (Staat): DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat): DE
---------------------------------	--------------------------------

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)	

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
------------------------------	-----------------------------

☐ Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

**Translation**

PATENT COOPERATION TREATY

**PCT**

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P12389 Dr.B/La	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/06698	International filing date (day/month/year) 13 July 2000 (13.07.00)	Priority date (day/month/year) 13 July 1999 (13.07.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 15/12, 15/10, C07K 14/47, C12N 5/10, C12P 21/02, G01N 33/68		
Applicant FIEDLER, Ulrike		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>5</u> sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention:</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>

Date of submission of the demand 15 January 2001 (15.01.01)	Date of completion of this report 22 November 2001 (22.11.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**I. Basis of the report****1. With regard to the elements of the international application:\***

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages \_\_\_\_\_ 1-33 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
pages \_\_\_\_\_ 2 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_ 1,3-25 \_\_\_\_\_, filed with the letter of 13 September 2001 (13.09.2001)
- ☒ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_ 1/8-8/8 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_ 1-7 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

**2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.**

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

**3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:**

- ☒ contained in the international application in written form.
- ☒ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

**4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:**

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

**5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\***

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/06698

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

The claimed priority was not examined because the international search report citations do not include any document published after the priority date.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/EP 00/06698

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims		YES
	Claims	1-6, 10, 11, 13, 16	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-25	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-25	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

Reference is made to the following documents:

D1: WO 97/16556 A

D2: FR-A-2 761 688

D3: SAVIRANTA P. ET AL.: "Engineering the steroid-specificity of an anti-17beta-estradiol Fab by random mutagenesis and competitive phage planning", PROTEIN ENGINEERING, Vol. 11, February 1998 (1998-02), pages 143-152.

## 1. Amendments

Replacing "certine" with "serpine" in Claim 2 is inadmissible because the description makes no reference to serpine. Rather, in the first paragraph on page 7, "certine" is given as an example of proteins with beta-pleating. Even if "certine" designates a non-existent protein family, and is thus an error, it is not entirely clear how said error could be redressed. In consequence, the requirements of PCT Rule 91.1(b) are not satisfied. The remaining amendments comply with PCT Article 34(2)(b).

2. Preliminary remark concerning the relevance of the technical feature of "novel" specific binding properties / catalytic activity / fluorescence properties

The said formulation expresses that the properties thus characterised were not present in the claimed protein prior to introduction of the claimed mutations. However, Claim 1 does not disclose that, prior to introduction of the mutation, the claimed protein displayed no property relating to binding, catalysis or fluorescence. In consequence, proteins that showed very clearly defined properties before the introduction of the mutations are definitely within the scope of Claim 1. If, then, the essential feature of the claimed invention is really to be found in the fact that only those proteins with no binding properties would acquire certain properties through specific mutations, such limiting and/or essentially technical features must be included in the claims, which is not the case here.

3. Novelty of Claims 1-6, 10, 11, 13 and 16

D2 discloses amino acid substitutions of adenoviral fibre proteins. Table 1 on page 6 defines the beta strands and loops in the fibre protein of Ad5. On page 7, lines 1-3, D2 sets out that the possible substitutions of the CD loop can be localised up to the beta strand I. Said area includes what is known as the R-pleat regions, which interact with the cellular receptors and therefore necessarily have exposed surfaces.

/...

D2 is thus prejudicial to the novelty of Claims 1-4, 10, 11 and 16.

**4. Inventive step of Claims 7-9, 12, 14, 15 and 17-25**

The features of said claims are either trivial, standard practice in the art or would be straightforward for an expert seeking to improve upon the prior art cited in the search report and below. Furthermore, because of a lack of clarity and incomplete disclosure, it is not possible to identify a technical problem to be solved. As a result, said claims do not involve an inventive step (PCT Article 33(3)).

Claim 12 relates to a mutagenised gamma-II crystallin. The applicants disclose that the gamma-II crystallin mutant 12A binds the conjugate BSA-estradiol-17-hemisuccinate. D3 uses a procedure similar to that of the present application to alter the steroid-specificity of Fab fragments by random mutagenesis. D3 does not however teach that gamma-II crystallin likewise can bind steroids by means of mutagenesis. Were Claim 12 to be restricted to the known estradiol-17-hemisuccinate-binding mutant 12A, an inventive step could be acknowledged.

**VIII. Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. **Claims 1-25 do not satisfy the requirements of PCT Article 6**

The subject matter of said claims is defined in terms of the result to be achieved (Claim 1: "mutagenised such that the protein displays novel specific antigen-binding properties or novel fluorescence properties). Thus said claims are no more than a reiteration of an underlying technical problem.

2. **Claims 1-25 relate, as product or method claims, directly or indirectly to proteins with novel specific antigen-binding properties or fluorescence properties. These parameters are totally unclear. For this reason, too, none of the claims meet the requirements of PCT Article 6.**

3. **Claims 1-11, 13, 14 and 16-25 do not satisfy PCT Article 5.**

Said claims relate to amino acids, the surfaces of which are exposed to mutagenesis. The person skilled in the art is not able to establish, without costly experimental investigation, for every proteins or all the proteins as defined in Claims 2 and 7-9, which amino acids have exposed surfaces. On page 8, in the first paragraph of the description, the applicant himself indicates that the crystal structure is essential for reliable

/...

## VIII. Certain observations on the international application

determination of surface-exposed amino acids. Other computer-aided analyses are unreliable ("and can be tested by means of computer analysis", "obtain information relating to potential surface-exposed amino acids"). Claims 1-25, however, are not limited to subject matter or methods that presuppose the knowledge of an X-ray structure analysis. The claims do not contain the knowledge of a crystal structure as a technical feature. This is contrary to PCT Article 5, according to which the application must disclose the invention over the full range claimed, such that it can be implemented by a person skilled in the art.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference <b>P12389 Dr. B/La</b>	<b>FOR FURTHER ACTION</b> see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. <b>PCT/ EP 00/ 06698</b>	International filing date (day/month/year) <b>13/07/2000</b>	(Earliest) Priority Date (day/month/year) <b>13/07/1999</b>
Applicant <b>FIEDLER, Ulrike</b>		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing :

☒ contained in the international application in written form.

☒ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box I).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box II).

4. With regard to the **title**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210**
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.



## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl die Anspruch 21 (insofern es sich um in vivo Verfahren handelt) sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, oder auf ein Diagnostizierverfahren, das am menschlichen/tierischen Körper vorgenommen wird, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

CT/EP 00/06698

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C12N15/12 C12N15/10 C07K14/47 C12N5/10 C12P21/02  
//G01N33/68,A61K38/17

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C12N C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BIOSIS, MEDLINE, EPO-Internal, EMBASE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 16873 A (SCHMIDT FRANK ;SKERRA ARNE (DE); BESTE GERALD (DE); STIBORA THOMAS) 8. April 1999 (1999-04-08) Seite 6, Zeile 27 -Seite 25, Zeile 12 Beispiele	1-3,10, 13, 16-24,26
Y	Ansprüche	7-9,12, 21-24
Y	SLINGSBY CHRISTINE ET AL: "Structure of the crystallins." EYE (LONDON), Bd. 13, Nr. 3B, Juni 1999 (1999-06), Seiten 395-402, XP000971615 ISSN: 0950-222X das ganze Dokument	7-9,12

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. Dezember 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

02.02.01

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

ANDRES S.M.

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH GEGEBENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 98 54312 A (BABRAHAM INST ;HE MINGYUE (GB); TAUSSIG MICHAEL JOHN (GB)) 3. Dezember 1998 (1998-12-03) Seite 6 -Seite 9 Seite 24; Beispiel 12 ---	21-24
X	WO 97 16556 A (GODAVARTI RANGANATHAN ;MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY (US); VENKATA) 9. Mai 1997 (1997-05-09)  Seite 3, Zeile 9 -Seite 5, Zeile 17 Seite 11, Zeile 9 -Seite 12 Seite 18, Zeile 6 -Seite 27 Ansprüche ---	1,10,11, 13, 18-22, 24-26
X	FR 2 761 688 A (TRANSGENE SA) 9. Oktober 1998 (1998-10-09)  Seite 5, Zeile 22 -Seite 10, Zeile 17 Beispiele 3,4 ---	1,3-6, 10,11, 16, 18-22, 24,26
A	SAVIRANTA P ET AL: "ENGINEERING THE STEROID-SPECIFICITY OF AN ANTI-17BETA-ESTRADIOL FAB BY RANDOM MUTAGENESIS AND COMPETITIVE PHAGE PLANNING" PROTEIN ENGINEERING, Bd. 11, Februar 1998 (1998-02), Seiten 143-152, XP000941075 ISSN: 0269-2139 das ganze Dokument ---	14,15
A	EXLEY D ET AL: "THE SPECIFICITY OF ANTI SERA RAISED BY ESTRADIOL 17-BETA 3 HEMI SUCCINYL BOVINE SERUM ALBUMIN" STEROIDS, Bd. 27, Nr. 6, 1976, Seiten 813-820, XP000971271 ISSN: 0039-128X das ganze Dokument ---	14,15
A	JAENICKE R. ET AL.: "Stability and folding of domain proteins." PROG BIOPHYS MOL BIOL 1999;71(2):155-241, XP000971628 Seite 181 -Seite 197, Absatz 7.1. --- -/--	

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	JENKINS JOHN ET AL: "Structure and evolution of parallel beta-helix proteins." JOURNAL OF STRUCTURAL BIOLOGY, Bd. 122, Nr. 1-2, 1998, Seiten 236-246, XP002156143 ISSN: 1047-8477 in der Anmeldung erwähnt ---	
A	NORD ET AL: "Binding proteins selected from combinatorial libraries of an alpha-helical bacterial receptor domain" NATURE BIOTECHNOLOGY, Bd. 15, Nr. 8, August 1997 (1997-08), Seiten 772-777, XP002149252 ISSN: 1087-0156 in der Anmeldung erwähnt ---	
A	PALME STEFAN ET AL: "Mutational analysis of hydrophobic domain interactions in gamma-B-crystallin from bovine eye lens." PROTEIN SCIENCE, Bd. 6, Nr. 7, 1997, Seiten 1529-1536, XP002156144 ISSN: 0961-8368 -----	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

CT/EP 00/06698

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9916873 A	08-04-1999	DE 19742706 A	15-04-1999
		AU 1143799 A	23-04-1999
		EP 1017814 A	12-07-2000
WO 9854312 A	03-12-1998	AU 725957 B	26-10-2000
		AU 7666698 A	30-12-1998
		EP 0985032 A	15-03-2000
WO 9716556 A	09-05-1997	CA 2235223 A	09-05-1997
FR 2761688 A	09-10-1998	AU 7054798 A	22-10-1998
		EP 0991763 A	12-04-2000
		FR 2761689 A	09-10-1998
		WO 9844121 A	08-10-1998